

Статья поступила в редакцию 21.03.2020 г.

Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Казизкая А.С., Панев Н.И., Мальцева Н.В.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет,
г. Новокузнецк, Россия

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ M1 И T1 У КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ

Работа посвящена изучению полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у коренного шорского и пришлого европеоидного населения Горной Шории Кемеровской области с **целью** выявления этнической специфики в их распределении.

Материалы и методы. Материал собран в экспедиционных условиях в 2010-2016 гг. в районах Горной Шории Кемеровской области. Забор крови проведен с заполнением «Информированного согласия» у 345 человек. Образцы ДНК выделены методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов GSTM1 и GSTT1 исследован методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов ООО «СибДНК». Статистическая обработка материалов – стандартный пакет программ SPSS 21.0.

Основные результаты. Выявлены этнические особенности распределения полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 у коренного шорского и пришлого европеоидного населения юга Кузбасса. Частота делеционного полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 статистически значимо ниже у шорцев по сравнению с пришлым населением области (шорцы: GSTM1 0/0 – 0,2318, GSTT1 0/0 – 0,2568, европеоидное население: GSTM1 0/0 – 0,4464, GSTT1 0/0 – 0,4107). Одновременное сочетание «нулевых» генотипов по двум локусам у шорцев встречается в 3-4 раза реже, чем у населения европейского происхождения.

Заключение. Результаты исследования частоты встречаемости аллельных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 в населении Горной Шории и выявленная этническая специфика в их распределении могут служить популяционным контролем при исследовании ассоциаций данных маркеров с мультифакторными заболеваниями у коренного и пришлого населения области.

Ключевые слова: биотрансформация ксенобиотиков; полиморфизм; GSTM1 и GSTT1; шорцы; европеоидное население; Кузбасс

Luzina F.A., Doroshilova A.V., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Panev N.I., Maltseva N.V.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia

GLUTATHION-S-TRANSFERASE M1 AND T1 GENE POLYMORPHISM IN THE INDIGENOUS AND ALIEN POPULATION OF GORNAYA SHORIA

The paper deals with the study of glutathione-S-transferase M1 and T1 gene polymorphism in indigenous Shor and alien Caucasoid population of Gornaya Shoria of the Kemerovo region **in order** to identify ethnic specificity in their distribution.

Materials and methods. The material was collected in field conditions in 2010-2016 in Gornaya Shoria of the Kemerovo region. Blood sampling was carried out with the filling of «Informed consent» in 345 people. DNA samples were isolated by phenol-chloroform extraction. Polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genes was studied by real-time PCR using the reagent kits of SibDNA LLC. Statistical processing of the materials was standard software package SPSS 21.0.

Main results. Ethnic features of the distribution of polymorphic variants of GSTM1 and GSTT1 genes in the indigenous Shor and alien Caucasoid population of the south of Kuzbass were revealed. The frequency of deletion polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genes were statistically significantly lower among the Shors compared with the alien population of the region (the Shors: GSTM1 0/0 – 0.2318, GSTT1 0/0 – 0.2568, Caucasoid population: GSTM1 0/0 – 0.4464, GSTT1 0/0 – 0.4107). The simultaneous combination of «null» genotypes by two loci in the Shors was 3-4 times less common than in a population of European descent.

Conclusion. The results of the study on the frequency of occurrence of allelic variants of GSTM1 and GSTT1 genes in Gornaya Shoria population and the revealed ethnic specificity in their distribution can serve as a population control when studying the associations of these markers with multi-factor diseases in the indigenous and alien population of the region.

Key words: xenobiotic biotransformation; polymorphism; GSTM1 and GSTT1; the Shors; Caucasoid population; Kuzbass

Организм человека постоянно подвергается воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе чужеродных соединений – ксенобиотиков, которые могут обладать мутагенным, тератогенным и канцероген-

ными эффектами и быть причиной развития различных заболеваний [1].

Известно более 5 миллионов химических веществ (промышленные, сельскохозяйственные, бытовые загрязнители, фармацевтические препараты, косме-

Корреспонденцию адресовать:

ЛУЗИНА Фаина Анисимовна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ НИИ КПГПЗ.
Тел: 8 (3843) 77-42-45
E-mail: luzina45@mail.ru

Информация для цитирования:

Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Казизкая А.С., Панев Н.И., Мальцева Н.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у коренного и пришлого населения Горной Шории // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 46-51.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10008

тика, пищевые добавки и др.), для многих из которых показана этиологическая связь с рядом заболеваний [2, 3].

Последнее особенно актуально для высокоурбанизированной Кемеровской области, которая занимает одно из ведущих мест в Российской Федерации не только по объему промышленного производства, но и по уровню загрязнения окружающей среды. Концентрация предприятий угледобывающей, металлургической, химической промышленности, автомобильного транспорта приводит к накоплению токсичных и канцерогенных веществ, превышающих предельно допустимые уровни в окружающей среде [4].

Ведущая роль в защите организма от действия чужеродных веществ принадлежит системе биотрансформации ксенобиотиков (БТК), активность которой контролируется более чем 300 генами, в том числе GSTT1, GSTM1. Ксенобиотики в организме метаболизируются до безвредных соединений под воздействием ферментов I и II фазы детоксикации (микросомального окисления и реакции конъюгации) [2, 5].

Глутатион-S-трансферазы относятся к ферментам второй фазы биотрансформации. Они обеспечивают химическую модификацию липофильного ксенобиотика, увеличивают его гидрофильные свойства и способствуют быстрой экскреции через почки и печень [6]. Синтез многочисленного семейства ферментов глутатионовых S-трансфераз (GST) контролируется различными генами, в которых выявлены полиморфизмы, оказывающие существенное влияние на их функции. Вследствие полиморфизма генов БТК активность соответствующих ферментов у разных лиц может значительно различаться [7].

Эволюционно сложившиеся генотип-средовые взаимодействия специфичны для каждой человеческой популяции. Генетическая особенность индивида в значительной мере определяется его принадлежностью к определенному географическому региону, этнической и расовой группе [8, 9]. В связи с этим при исследовании генетической предрасположенности или резистентности к тем или иным заболеваниям необходимо располагать данными

о распределении молекулярно-генетических маркеров на этно-популяционном уровне.

Учитывая физиологическую роль глутатион-S-трансфераз в жизнедеятельности организма [6], связанную с процессами метаболизма ксенобиотиков и ассоциацией полиморфных вариантов генов [2, 3, 10, 11], кодирующих ферменты детоксикации, с рядом заболеваний, а также географическую неравномерность их распределении в народонаселении [3, 8, 12, 13], исследование полиморфизма (GSTM1 и GSTT1) у коренного шорского и пришлого европеоидного населения юга Кузбасса представляется актуальным.

Шорцы — тюркоязычный коренной малочисленный народ Российской Федерации. Шорцы сформировались в ходе длительного смешения угорских, самодийских, кетоязычных и тюркских племен. По культуре и происхождению они близки северным алтайцам и некоторым этническим группам хакасов. Основная территория проживания шорцев — Горная Шория, включающая Таштагольский, Междуреченский, Мысковский, Новокузнецкий и другие районы юга Кузбасса.

По данным ВПН 2002 г. численность шорцев составляла 11554 человека, 2010 г. — 10672 человека. Среди коренных малочисленных народов РФ шорцы — один из самых урбанизированных этносов (2010 г. — 76,3 % — жители городов и поселков городского типа).

Работа посвящена исследованию полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 системы детоксикации ксенобиотиков у коренного шорского и пришлого европеоидного населения Горной Шории.

Цель — выявить этнические особенности в распределении частот полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 у монголоидного (шорского) и европеоидного населения юга Кузбасса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материал для настоящего исследования собран в ходе комплексных генетико-эпидемиологических экспедиций совместно с Новокузнецким государственным институтом усовершенствования врачей

Сведения об авторах:

ЛУЗИНА Фаина Анисимовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: luzina45@mail.ru

ДОРОШИЛОВА Анастасия Викторовна, врач-рентгенолог, рентгенологическое отделение, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: doroshilova_av@mail.ru

ГУЛЯЕВА Ольга Николаевна, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

ЯДЫКИНА Татьяна Константиновна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

КАЗИЦКАЯ Анастасия Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

ПАНЕВ Николай Иванович, кандидат медицинских наук, начальник научно-клинического отдела медицины труда, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: panevni@gmail.com

МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, доктор биологических наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

(г. Новокузнецк), НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово) и НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (г. Новокузнецк) в 2010-2016 гг. в районах Горной Шории Кемеровской области, в поселках Ортон, Ильинка, Трехречье, Чувашка, Усть-Кабырза, Чилиссу-Анзас, Шорт-Тайга, п.г.т. Шерегеш. Объем выборки составил 345 человек, из них шорцев — 257 человек, лиц европейского происхождения — 56 человек, шорско-русских метисов — 32 человека. Забор крови у взрослого населения проводили квалифицированные медицинские работники с заполнением «Информированного согласия». Образцы ДНК выделены из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Делеционный полиморфизм генов GSTM1 и GSTT1 исследовали методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов ООО «СибДНК».

Вычисления проводили с помощью пакета программ SPSS 21.0. В качестве сравнения использовались данные литературы по русским [3] и коренным монголоидным народам Сибири и Монголии [14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у коренного и пришлого населения юга Кузбасса.

Результаты распределения частот генотипов и аллелей генов GSTM1 и GSTT1 у шорцев и населения европейского происхождения представлены в таблице.

У коренного монголоидного населения Горной Шории частота функционально-активных аллелей генов GSTM1 и GSTT1 выше по сравнению с европейским населением (частота фенотипа GSTM1 (+): шорцы — 0,768, европейцы — 0,554; GSTT1 (+): шорцы — 0,743, европейцы — 0,589).

В отношении гетерозиготных носителей 0/+ известно, что у них за счет полноценного второго

аллеля активность соответствующей глутатион-S-трансферазы сохраняется [12].

«Нулевые» аллели генов GSTM1 и GSTT1 являются результатом делеций, при которых белковый продукт не синтезируется. Частота нуль-аллеля у коренного населения ниже, чем у пришлого, но различия не достигают статистической значимости (GSTM1 0: шорцы — 0,481, европейцы — 0,668; GSTT1 0: шорцы — 0,507, европейцы — 0,641).

Практический интерес представляют гомозиготные носители «нулевого» аллеля. У шорцев частота нулевых генотипов GSTM1 0/0 составляет 0,232, у европейского населения Горной Шории — 0,446 ($\chi^2 = 5,47$, $p = 0,019$). Частота GSTT1 0/0 также значительно выше у пришлого населения — 0,411, у шорцев — 0,257 ($\chi^2 = 4,62$; $p = 0,032$). У русских преобладает и сочетание двойных «функционально ослабленных генотипов» GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 системы детоксикации ксенобиотиков (русские — 0,179, шорцы — 0,045).

Наши данные по частоте делеционных генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 у европейского населения Горной Шории согласуются с данными литературы по русскому населению Северной Сибири и других регионов России [3, 13] (GSTM1 0/0: русские Северной Сибири — 0,481, русские Республики Башкортостан — 0,442; GSTT1 0/0 — 0,387 и 0,225 соответственно).

В монголоидных этносах Сибири и Центральной Азии частота полиморфных вариантов исследуемых генов варьирует в широком диапазоне: GSTM1 0/0 у татар — 0,409, у бурятов — 0,481, у монголов — 0,56, у китайцев — от 0,368 — до 0,636. Генотип GSTT1 0/0 в сравниваемых группах населения с наиболее высокой частотой представлен у монголов (0,430) и китайцев (0,456-0,545) [13, 14, 15].

Таким образом, полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1, GSTT1) оказался высокоинформативным в дифференциации монголоидных и европейского населения.

Ранее проведенный нами анализ генетических расстояний по локусам генов GSTM1 и GSTT1 выявил генетическую близость шорцев с этносами Средней Сибири (нганасанами, селькупам, ненца-

Information about authors:

LUZINA Faina Anisimovna, candidate of biological sciences, lead researcher, laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: luzina45@mail.ru

DOROSHILOVA Anastasia Viktorovna, radiotherapist, radiology department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: doroshilova_av@mail.ru

GULYAEVA Olga Nikolaevna, senior researcher, laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

YADYKINA Tatyana Konstantinovna, candidate of biological sciences, lead researcher, laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

KAZITSKAYA Anastasya Sergeevna, candidate of biological sciences, senior researcher, laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

PANEV Nikolay Ivanovich, candidate of medical sciences, chief of the scientific and clinical department of occupational medicine, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: panevni@gmail.com

MALTSEVA Nina Vasilyevna, doctor of biological sciences, head of the research laboratory for molecular biology, Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Таблица

Распределение частот генотипов GSTM1 и GSTT1 в населении Кемеровской области и Северной Сибири

Table

Frequency distribution of GSTM1 and GSTT1 genotypes in the population of the Kemerovo region and Northern Siberia

Этносы	GSTM1		Численность выборки	Частота нуль- аллеля	Гетерозиготность (Hs)	GSTT1		Численность выборки	Частота нуль- аллеля	Гетерозиготность (Hs)	GSTM1 0/0 / GSTT1 0/0	Численность выборки
	+	-				+	-					
	частота	частота				частота	частота					
Шорцы Горной Шории ¹	0,768	0,232	233	0,481	0,499	0,743	0,257	257	0,507	0,5	0,045	221
Метисы (шор+европ.) Горной Шории ¹	0,733	0,267	30	0,516	0,499	0,656	0,344	32	0,586	0,485	0,167	30
Европеоидное население Горной Шории ¹	0,554	0,446	56	0,668	0,443	0,589	0,411	56	0,641	0,46	0,179	56
Русские Сибири ²	0,519	0,481	341	0,693	0,425	0,613	0,387	341	0,622	0,47	0,229	341
Монголы ³	0,44	0,56	152			0,57	0,43	160				
Китайцы ³	0,632	0,368	106			0,544	0,456	417				
	0,364	0,636	187			0,455	0,545	187				
Буряты ⁴	0,519	0,481				0,778	0,222					
Башкиры ⁵	0,366	0,634	303			0,781	0,219	192				
Татары ⁵	0,591	0,409	462			0,759	0,241	377				

Примечание: 1 – данные авторов; 2 – Корчагина Р.П. и др., 2011; 3 – Уянга Г. и др., 2015; 4 – Беляева Е.В. и др., 2017; 5 – Кочетова О.В. и др., 2019.

Note: 1 – authors' data; 2 – according to Korchagina RP et al., 2011; 3 – according to Uyanga G et al., 2015; 4 – according to Belyaeva EV et al., 2017; 5 – according to Kochetova OV et al., 2019.

ми), что свидетельствует о присутствии самодийского компонента в шорском генофонде [16].

Метисы (шорско-европеоидные) по частоте генотипов GSTM10/0 и GSTT10/0 занимают промежуточное положение ($0,232 > 0,267 < 0,446$ и $0,257 > 0,344 < 0,411$ соответственно). Метисация сдвигает частоты генов в коренном этносе в сторону пришлого населения и, тем самым, изменяет степень обезвреживания токсичных метаболитов.

Этнические особенности в распределении полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у населения Горной Шории имеют большое значение в решении вопросов его этногенеза и адаптации к изменяющимся условиям среды обитания.

Выявленные различия в распределении полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 у коренного и пришлого населения позволяют предположить этническую специфику и в ассоциациях данных генотипов с предрасположенностью или устойчивостью к некоторым заболеваниям [17].

Система ферментов метаболизма ксенобиотиков представляет собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ. Устойчивость или чувствительность индивида к экзо- и эндобиотикам зависит от индивидуального сочетания полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков. Каждому чело-

веку свойственна уникальная комбинация названных полиморфизмов, обеспечивающая его адаптацию к изменяющимся условиям окружающей среды [18].

Важной характеристикой генетической структуры популяции является гетерозиготность, которая поддерживает в популяции определенный уровень генетической изменчивости и обеспечивает организмам большую жизнеспособность и приспособленность, чем гомозиготность [19]. Статистически значимые различия в уровне гетерозиготности локусов генов GSTM1 и GSTT1 у коренного и пришлого населения юга Кузбасса отсутствуют (табл.).

Следует отметить, что гетерозиготность у шорцев по данным локусам несколько выше, чем у населения европейского происхождения (GSTM1: шорцы – 0,49931 – русские – 0,44345; GSTT1 – 0,500 – 0,460 соответственно). Уровень гетерозиготности у шорско-русских метисов (0,499) в большей степени приближен к аборигенному монголоидному, нежели пришлому европеоидному населению, что косвенно подтверждает мнение ряда исследователей о том, что у коренного населения лучше сформированы адаптационные механизмы, позволяющие глутатион-S-трансферазам более эффективно защищать организм от токсического действия эндогенных и экзогенных веществ [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлена этническая специфика в распределении полиморфизмов генов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у коренного шорского и пришлого населения Горной Шории.

На популяционном уровне частоты «нулевых» генотипов и их сочетаний у шорцев статистически значимо ниже, чем у европеоидного населения.

Метисы (шорско-европеодные) по частоте генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 занимают промежуточное положение (0,267 и 0,344 соответственно).

Полиморфизм генов GSTM1, GSTT1 оказался высокоинформативным в дифференциации монголоидного и европеоидного населения, что имеет немаловажное значение в решении вопросов его этноге-

неза и адаптации к конкретным условиям среды обитания.

Учет особенностей распределения генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 в этнических группах Горной Шории имеет важное значение в планировании и проведении генетико-эпидемиологических исследований, изучении ассоциаций данных маркеров с мультифакторными заболеваниями и расчете возможного индивидуального и популяционного риска, а также разработке профилактических мер по сохранению здоровья населения с учетом этногенетической специфики региона.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bochkov NP. Ecological genetics of the human. *Ecological genetics*. 2003; 1(1): 16-21. Russian (Бочков Н.П. Экологическая генетика человека //Экологическая генетика. 2003. Т. 1, № 1. С. 16-21.)
2. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TV, Aseev MV. Human genome and predisposition genes. Introduction to predictive medicine. SPb.: Intermedika, 2000. 272 p. Russian (Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.В., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. 272 с.)
3. Korchagina RP, Osipova LP, Vavilova NA, Ermolenko NA, Voronina EN, Filipenko ML. Polymorphism of genes for xenobiotic biotransformation, GSTM1, GSTT1, CYP2D6, candidate markers of cancer risk in indigenous peoples and Russians in Northern Siberia. *Vavilov journal of genetics and selection*. 2011; 15(3): 448-461. Russian (Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири //Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т. 15, № 3. С. 448-461.)
4. Report on the state and environmental protection of the Kemerovo region in 2018. Administration of the Kemerovo Region. Department of Natural Resources and Ecology of the Kemerovo Region. Kemerovo, 2019. 472 p. Russian (Доклад о состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области в 2018 году /Администрация Кемеровской области. Департамент природных ресурсов и экологии Кемеровской области. Кемерово, 2019. 472 с.)
5. Gulyaeva LF, Vavilin VA, Lyakhovich VV. Xenobiotic biotransformation enzymes in chemical cancerogenesis. *Ecology. Series of analytical reviews of world literature*. 2000; (57): 1-85. Russian (Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе //Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы. 2000. № 57. С. 1-85.)
6. Kutsenko S.A. The basics of toxicology. St. Petersburg: Foliant Publ., 2004. 720 p. Russian (Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант, 2004. 720 с.)
7. Mogilenkova LA, Rembovskiy VR. Role of genetic polymorphism and differences in the detoxification of chemical substances in the human body. *Hygiene&Sanitation*. 2016; 95(3): 255-262. Russian (Могилёнок Л.А., Рембовский В.Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 3. С. 255-262.)
8. Spitsyn V.A. Human Ecological Genetics. Moscow: Nauka Publ, 2008. 503 p. Russian (Спицын В.А. Экологическая генетика человека. М.: Наука, 2008. 503 с.)
9. Stepanov VA. Genomes, populations, diseases: ethnic genomics and personified medicine. *Acta Naturae*. 2010; 2(4): 18-34. Russian (Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина //Acta Naturae. 2010. Т. 2, № 4. С. 18-34.)
10. Gordееva LA, Voronina EN, Glushkov AN. Genetic features of xenobiotics metabolism and susceptibility to pathology of pregnancy. Part I. *Medicine in Kuzbass*. 2016; 15(2): 8-16. Russian (Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть I //Медицина в Кузбассе. 2016. Т. 15, № 2. С. 8-16.)

11. Sorokina IN, Rudykh NA, Bezmenova IN, Polyakova IS. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine*. 2018; 4(4): 20-30. Russian (Сорокина И.Н., Рудых Н.А., Безменова И.Н., Полякова И.С. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями //Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, № 4. С. 20-30.)
12. Fetisova IN., Mezzhinsky SS, Chasha TV, Ratnikova SYu, Fetisov N.S. Gene polymorphism of detoxication system. *Newsletter of the Ivanovo Medical Academy*. 2014; 19(4): 50-58. Russian (Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации //Вестник Ивановской медицинской академии. 2014. Т. 19. № 4. С. 50-58.)
13. Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ, Viktorova TV, Mustafina OE. Analysis of polymorphic gene loci of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan. *Research Results in Biomedicine*. 2019; 5(2): 22-33. Russian (Кочетова О.В., Корицина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. Анализ полиморфных локусов генов ферментов антиоксидантной защиты в этнических группах Республики Башкортостан //Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 2. С. 22-33.)
14. Belyaeva EV, Yershova OA, Astahova TA, Bugun OV. Glutathione S-transferase polymorphism in ethnic groups living in Eastern Siberia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017; 21(5): 576-580. Russian (Беляева Е.В., Ершова О.А., Астахова Т.А., Бугун О.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири //Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21, №. 5. С. 576-580.)
15. Uyanga G, Zandraa J, Gandbold S, Unursaikhan S, Altanchimeg O, Suvd D. Characteristics of distribution frequency of GSTM1 and GSTT1 polymorphic genes among residents of Mongolia. *Russian Oncology Journal*. 2015; 20(2): 38-42. Russian (Уянга Г., Зандраа Ж., Ганболд С., Алтанчимэг О., Сувд Д. Особенности частоты распределения полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 среди жителей Монголии //Российский онкологический журнал. 2015. Т. 20, № 2. С. 38-42.)
16. Luzina FA., Doroshilova AV., Kazitskaya AS., Gulyaeva ON., Yadykina TK. Analysis of polymorphism of xenobiotic detoxification enzyme genes (GSTM1, GSTT1) in the population of the Kemerovo region In: *Human Genetics and Pathology: the materials of the XI Scientific Conference. Issue 11. Tomsk, November 27-30, 2017*. Tomsk, 2017. p. 51-52. Russian (Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Казицкая А.С., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К. Анализ полиморфизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков (GSTM1, GSTT1) у населения Кемеровской области //Генетика человека и патология: матер. XI Науч. конф. Выпуск 11. г. Томск, 27-30 ноября 2017 г. Томск, 2017. С. 51-52.)
17. Luzina FA, Doroshilova AV, Zakharenkov VV, Gulyaeva ON, Kazitskaya AS. Distribution of polymorphism of glutathione-S-transferase M1, T1 genes and their relationship with impaired reproduction in the indigenous population of Gornaya Shoria. *Medical genetics*. 2015; 14(3): 34-35. Russian (Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Захаренков В.В., Гуляева О.Н., Казицкая А.С. Распределение полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и их связь с нарушением репродукции у коренного населения Горной Шории //Медицинская генетика. 2015. Т. 14, № 3. С. 34-35.)
18. Spitsyn VA, Makarov SV, Pai GV, Bychkovskaya LS. Polymorphism in human genes associated with biotransformation of xenobiotics. *VOGiS Information Newsletter*. 2006; 10(1): 97-106. Russian (Спицын В.А. Макаров С.В., Пай Г.В., Бычкова Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков // Информационный Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, № 1. С. 97-106.)
19. Altukhov YuP. Genetic processes in populations. М : Nauka Publ., 1989. 328 p. Russian (Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: Наука, 1989. 328 с.)

